



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Validación de un cuestionario basado en la anamnesis
como herramienta diagnóstica de alergia alimentaria
en niños**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e
Investigación en Salud

AUTOR

Ana Beatriz MUÑOZ URRIBARRI

ASESOR

Yovani Martín CONDORHUAMÁN FIGUEROA

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Munoz, A. Validación de un cuestionario basado en la anamnesis como herramienta diagnóstica de alergia alimentaria en niños [Tesis de magíster]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código Orcid del autor: 0000 – 0001 – 5114 - 4133

Código Orcid del asesor o asesores: 0000- 0002- 6096- 865X

DNI del autor: 09758951

Grupo de investigación: NO

Institución que financia parcial o totalmente la investigación: NO

Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación. Debe incluir localidades y coordenadas geográficas

CLINICA EL GOLF: AV. AURELIO MIROQUESADA 1030, SAN ISIDRO 15073

LATITUD: -12.1166697

LONGITUD: -77.0500031

EN EL HEMISFERIO SUR

Año o rango de años que la investigación abarcó: ENERO 2012 – DICIEMBRE 2013



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América




Facultad de Medicina

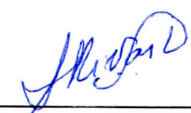
Unidad de Posgrado
Sección Maestría


ACTA DE GRADO DE MAGISTER


En la ciudad de Lima, a los 21 días del mes de mayo del año dos mil diecinueve siendo las 12:00 pm, bajo la presidencia de la Dra. Margot Rosario Quintana Salinas con la asistencia de los Profesores: Dra. Doris Hilda Delgado Pérez (Miembro), Dra. Luisa Hortensia Rivas Díaz (Miembro), Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido (Miembro) y el Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (Asesor); la postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO BASADO EN LA ANAMNESIS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN NIÑOS"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **C BUENO 16**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** a la postulante **ANA BEATRIZ MUÑOZ URRIBARRI**.

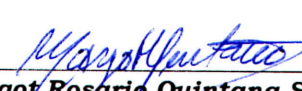
Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 1:00 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.


Dra. Doris Hilda Delgado Pérez
Profesora Principal
Miembro


Dra. Luisa Hortensia Rivas Díaz
Profesora Principal
Miembro


Mg. Zoila Rosa Moreno Garrido
Profesora Auxiliar
Miembro


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Profesor Asociado
Asesor


Dra. Margot Rosario Quintana Salinas
Profesora Asociada
Presidente

INDICE GENERAL

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación problemática	1
1.2. Formulación del problema	3
1.3. Justificación teórica	4
1.4. Justificación práctica	4
1.5. Objetivos de la Investigación	5
1.5.1. Objetivo General	5
1.5.2. Objetivos Específicos	5
CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación	5
2.2. Antecedentes del Problema	6
2.3. Bases teóricas	9
2.3.1. Alergia alimentaria	10
2.3.2. Intolerancia a la lactosa.....	11
2.3.3. Constipación funcional	11
2.3.4. Regurgitación (reflujo gastroesofágico no patológico)	12
2.3.5. Enfermedad celiaca	12
2.3.6. Sobrecrecimiento bacteriano o enteropatía ambiental	13
2.3.7. Fibrosis quística	13
2.3.8. Enfermedad inflamatoria intestinal	13
CAPITULO 3. METODOLOGÍA	14
3.1. Tipo y diseño de la Investigación	14

3.2. Población de Estudio	14
3.3. Unidad de análisis	14
3.4. Tamaño de la muestra	14
3.5. Selección de la muestra	15
3.6. Técnicas de recolección de datos	16
3.7. Análisis e interpretación de la información	16
3.8. Consideraciones éticas	17
CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1. Resultados	18
4.2. Discusión	26
4.3. Conclusiones	34
4.4. Recomendaciones	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS.....	41
Anexo N°1. Consentimiento informado	41
Anexo N°2. Asentimiento informado	43
Anexo N°3. Encuesta diagnóstica de alergia alimentaria (original)	44
Anexo N°4. Validación del cuestionario por expertos	47
Anexo N°5. Encuesta diagnóstica de alergia alimentaria (versión validada por expertos y aplicada en el estudio)	58
Anexo N°6. Expertos consultados	60
Anexo N°7. Scores diagnósticos para alergia alimentaria	61

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos.....	18
Cuadro 2. Frecuencia de respuestas positivas a los ítems en casos respecto a controles.....	20
Cuadro 3. Comparación de antecedentes personales entre casos y controles	22
Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad del score según puntaje.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Score óptimo para maximizar sensibilidad y especificidad.....	25
---	----

RESUMEN:

Propósito: El desarrollo de una herramienta diagnóstica de alergia alimentaria basada en la clínica disminuiría el subdiagnóstico y permitiría un manejo oportuno y eficaz. El objetivo es validar un cuestionario clínico basado en la anamnesis para el diagnóstico de alergia alimentaria en niños. **Diseño:** Se trata de un estudio observacional, prospectivo, de casos y controles, en niños de 0 a 14 años que acuden a consultorio privado de gastropediatría. El cuestionario es una adaptación de los cuestionarios desarrollados por el Dr. Aderbal Sabrá y el Dr. Gibbons, que fue sometido a validación por expertos. **Resultados:** Luego de la validación quedaron 24 preguntas a ser aplicadas en los 51 casos y 31 controles. Las edades (meses) difirieron entre casos (21.9 ± 30.9) y controles (96.4 ± 47.1). La persistencia de los síntomas durante todo el año o la palidez facial eran de presentación frecuente entre los casos. Respecto a los antecedentes, existían diferencias significativas entre casos y controles respecto a parto cesáreo (80.4 vs 35.5%), lactancia materna exclusiva (LME) durante 6 meses (9.8 vs 61.3), uso de antiácido o antibióticos los primeros 6 meses de vida (41.2 vs 9.7%), infecciones como diarrea, resfrío, otitis o dermatitis los primeros 6 meses de vida (43.1 vs 0%), limpieza exagerada del cuidador (74.5 vs 6.5%), síntomas digestivos, dérmicos o respiratorios estando con LME (50.9 vs 6.5%), ensayo de diferentes fórmulas por "intolerancia" gastrointestinal (82.3 vs 0%), antecedente de alergia alimentaria o de enfermedades autoinmunes en la familia. El grupo con alergia alimentaria tuvo un score promedio de 10.4 versus 3.2 que tuvieron los controles. Seleccionando un score total de ≥ 7 se obtenía una sensibilidad y especificidad máximas, 94.4% y 96.9% respectivamente. **Conclusiones:** Se validó un cuestionario clínico basado en la anamnesis para el diagnóstico de alergia alimentaria en niños.

Palabras clave: Alergia alimentaria, diagnóstico clínico, score clínico

ABSTRACT:

Purpose: The development of a clinically-based diagnostic tool for food allergy, would decrease the underdiagnosis and allow for timely and effective management. The objective is to validate a clinical questionnaire based on anamnesis for the diagnosis of food allergy in children. **Design:** It is an observational, prospective, case-control study in children aged 0 to 14 who go to pediatric gastroenterologist's private office. The symptom-based questionnaire is an adaptation of the questionnaires developed by Dr. Aderbal Sabrá and Dr. Gibbons, who underwent validation by experts. **Results:** After expert validation, 24 questions were left to be applied in the 51 cases and 31 controls. The ages (months) differed between cases (21.9 ± 30.9) and controls (96.4 ± 47.1). The persistence of all-year-round symptoms or facial pallor were of frequent presentation among the cases. Regarding the antecedents, there were significant differences between cases and controls on cesarean childbirth (80.4 vs 35.5%), exclusive breastfeeding (EB) for 6 months (9.8 vs 61.3), use antacid or antibiotics the first 6 months of life (41.2 vs 9.7%), infections such as diarrhea, cold, otitis or dermatitis the first 6 months of life (43.1 vs 0%), exaggerated cleaning of the caregiver (74.5 vs 6.5%), digestive, dermal or respiratory symptoms with EB (50.9 vs 6.5%), trial of different formulas for gastrointestinal "intolerance" (82.3 vs 0%), history of food allergy or autoimmune diseases in the family. The food allergy group had an average score of 10.4 versus 3.2 that had the controls. Selecting a total score of ≥ 7 obtained a maximum sensitivity and specificity, 94.4% and 96.9% respectively. **Conclusion:** This thesis allowed to validate a clinical questionnaire based on anamnesis for the diagnosis of food allergy in children.

Key words: Food allergy, diagnosis, clinical score

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática

Entre 5% y 15% de los infantes expuestos alguna vez a alimentos diferentes a la leche materna en los primeros 4 meses de vida muestran síntomas sugestivos de reacción adversa a la proteína de leche de vaca. Los estimados de prevalencia son variables debido a criterios diagnósticos no siempre apropiados (Bellanti J., 2004). Sin embargo, se reconoce el aumento de ésta a lo largo del tiempo, de modo similar a lo ocurrido con otras enfermedades de base inmune a partir de la era industrial.

La teoría de la higiene propone que estas enfermedades surgen a raíz de contactar menos con los microbios y disminuir la frecuencia de las infecciones en poblaciones (Drossman D., 2006).

Las tasas de prevalencia de alergia a la proteína de leche de vaca se estiman entre 2 y 12%. Estos estudios obtienen resultados no homogéneos debido a que la enfermedad es multisistémica y pleomórfica y no existe un único examen diagnóstico objetivo y fiable (Drossman D., 2006, Husby S., 2008, Joyce I., 2012, Wang Y., 2017).

El diagnóstico requiere una anamnesis y examen físico minucioso, exclusión de entidades de presentación similar y sobre todo, alta sospecha. Durante muchos años el reto diagnóstico, es decir la reintroducción del probable alérgeno luego de un periodo variable y asintomático, coincidente con la ausencia del alérgeno, se ha establecido como gold estándar diagnóstico. Sin embargo, expertos mundiales comienzan a reconocer que este gold estándar tiene sus falencias, pudiendo pasar desapercibida la reacción adversa al alimento (Drossman D., 2006).

El diagnóstico de alergia alimentaria es difícil porque requiere: 1) Alta sospecha 2) Exclusión de enfermedades de presentación similar 3) Retiro del alérgeno o alérgenos sospechosos (dieta de exclusión o de reemplazo) 4) Evidencia de mejoría

clínica 5) Reintroducción del alérgeno o alérgenos sospechosos con recidiva de síntomas para diagnóstico final positivo (reto clínico). Los exámenes de apoyo diagnóstico, como prick test y radioalergoabsorbencia (RAST) test, tienen tan bajo rendimiento que servirían sólo para decidir en qué momento realizar el reto clínico para evaluar tolerancia en niños (Nivel de Evidencia de esta afirmación: Recomendación de Expertos) (NICE Clinical Guideline., 2011; Fiocchi A., 2010).

En todos los casos, la evaluación clínica permite guiar el estudio de los pacientes, de manera que una aproximación ordenada y sistemática apoyada en los exámenes de laboratorio indispensables nos permita diagnosticar inequívocamente a los pacientes y por tanto dar el tratamiento apropiado.

Este trabajo de investigación pretende validar un cuestionario basado en anamnesis exhaustiva, que comprende los factores predisponentes y presentación clínica típica de alergia alimentaria. Debido a que la presunción diagnóstica de alergia alimentaria descansa en la experiencia previa del médico con casos de sintomatología similar, y en nuestro país las facultades de medicina no brindan clases sobre el tema, sería muy útil para el pediatra general una herramienta diagnóstica clínica que le indique en quienes tener una alta sospecha de alergia alimentaria desde su primer encuentro con el paciente, sin necesidad de esperar someter al niño a estudios diagnósticos laboriosos de exclusión y que demoren un tratamiento oportuno. En consecuencia, el pediatra general podría utilizar la prueba diagnóstica terapéutica (retiro del alérgeno sospechoso) en aquellos casos altamente sugerentes, en paralelo al estudio diagnóstico diferencial correspondiente.

1.2. Formulación del problema

Las reacciones adversas a los alimentos se clasifican en intolerancias y alergias alimentarias. La intolerancia alimentaria se produce frente a componentes tóxicos, químicos o por factores propios del huésped (por ejemplo: intolerancia a lactosa por déficit enzimático de lactasa). A diferencia de la intolerancia alimentaria, que tiene manifestaciones únicamente gastrointestinales, la alergia alimentaria es un cuadro sistémico (cutáneo, gastrointestinal, respiratorio) disparado por un antígeno dietético. Este antígeno es principalmente la proteína de la leche de vaca en niños. Evitar el antígeno dietético agresor es el único medio clínicamente probado para aliviar los síntomas de la alergia a los alimentos. Es vital el manejo adecuado de la alergia alimentaria en la niñez porque un inadecuado tratamiento puede llevar a fallas en el crecimiento, afectando la salud y el bienestar del niño a largo plazo. Estudios recientes están reconociendo que el manejo adecuado de las alergias alimentarias puede prevenir el desenlace conocido como “marcha alérgica”, que implica, entre otras manifestaciones, rinitis, asma y dermatitis atópica (Drossman D., 2006, Gibbons T., 2012).

En nuestro país se desconoce la prevalencia de alergia alimentaria en la población general o en población sintomática. Las facultades de medicina de todo el país no dictan clases sobre el tema, además, la alergia alimentaria no se diagnostica si el médico no la sospecha; por tanto, prima el subdiagnóstico.

Dada la carencia del médico pediatra de información básica sobre la alergia alimentaria y la dificultad diagnóstica basada en experiencia previa, se plantea la siguiente pregunta:

¿La validación de un cuestionario basado en anamnesis nos permitiría obtener una herramienta de diagnóstico clínico de la alergia alimentaria?

1.3. Justificación teórica

La alergia alimentaria es una enfermedad de los tiempos modernos. La mayoría de países reporta un incremento no sólo lineal sino exponencial de los casos (Branum AM., 2009). En nuestro país el subdiagnóstico es habitual. El diagnóstico tardío es también grave porque aumenta la morbilidad y genera una mala utilización de recursos.

Debido a comprometer el tubo digestivo, el diagnóstico de la patología descansa en los gastroenterólogos pediatras. Este estudio diagnóstico es laborioso y requiere alta sospecha, además de exclusión de enfermedades de presentación similar (enfermedad celiaca, sobrecrecimiento bacteriano, etc.) que se apoyan en exámenes auxiliares no siempre disponibles en los hospitales. Urge una herramienta diagnóstica de fácil acceso que permita manejar los casos oportunamente. Un cuestionario basado en síntomas cumpliría esa función.

1.4. Justificación práctica

El desarrollo de una herramienta diagnóstica basada en la clínica, de fácil aplicación, y que permita identificar oportunamente la enfermedad aún a aquellos médicos que no han tenido casos previos, disminuiría el subdiagnóstico presente en nuestro país y permitiría un manejo más oportuno y por tanto eficaz de la alergia alimentaria.

1.5. Objetivos de la Investigación

1.5.1. Objetivo General

Validar un cuestionario clínico basado en la anamnesis para el diagnóstico de alergia alimentaria en niños.

1.5.2. Objetivos Específicos

Determinar la sensibilidad y especificidad del score diagnostico según puntaje obtenido en casos y controles.

Determinar las características de los pacientes con alergia alimentaria en comparación con sus controles sanos.

Explorar los antecedentes personales de casos y controles con relación a posibles factores predisponentes de alergia alimentaria.

CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación

La alergia alimentaria es una patología que implica una reacción inmune inapropiada frente a antígenos de la dieta. Es inapropiada porque en esta enfermedad el cuerpo reconoce como nocivos a los alimentos, que tienen un fin nutritivo en realidad. Esta respuesta genera una reacción en cadena que afecta a varios sistemas, principalmente al tubo digestivo, al sistema respiratorio y a la piel. Los síntomas son

variables, dependiendo del sistema/órgano comprometido, y de la gravedad de la presentación. Los síntomas pueden pasar desapercibidos (Sabra 2015).

La alergia alimentaria es una patología que afecta principalmente a los niños y tiene manifestaciones sistémicas y pleomórficas. Como no existe gold estándar de laboratorio, el diagnóstico se basa en la clínica y la experiencia previa. Para aquellos médicos que se enfrentan por primera vez a los casos o en aquellos casos de presentación atípica el diagnóstico puede retrasarse (Assa'ad A., 2012) con consecuencias graves para el paciente. En este contexto, es importante desarrollar una herramienta de diagnóstico clínico, tal como se ha desarrollado para otras patologías pleomórficas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), por ejemplo (Trimble RB., 1974).

El score diagnóstico de LES y scores diagnósticos similares desarrollados alrededor de los años 70 se basaban en el consenso de expertos especialmente reunidos para diseñar un instrumento y que asignaban según su experiencia los puntajes. La validación y el análisis estadístico eran una excepción a la regla. Posteriormente, con el desarrollo de la medicina basada en la evidencia y el estricto tratamiento de los datos se ha dejado en desuso este tipo de prácticas y se obliga al diseño riguroso de los instrumentos de diagnóstico clínico. La validación de cuestionarios de aplicación no sólo en medicina sino en docencia o psicología por ejemplo, requiere de la valoración del contenido por expertos y luego de la aplicación en casos y controles si se requiere encontrar sensibilidad y especificidad del instrumento (Trimble RB., 1974, Jaussent S., 2004).

2.2. Antecedentes del Problema

La prevalencia de alergia alimentaria se ha incrementado notoriamente durante la última década (de Boissieu D., 2002; Tang ML., 2017). Debido a la naturaleza compleja de la enfermedad y a la falta de criterios diagnósticos uniformes numerosas

sociedades científicas han desarrollado Guías de Práctica Clínica. A la fecha, existen 262 guías relacionadas al tema, indexadas en PubMed, 23 de ellas sólo del año 2012, 89 en el año 2018 y 39 en el presente año (Sheikh A., 2017, Österlund J., 2019).

Los estudios poblacionales de prevalencia de alergia alimentaria tienen resultados muy dispares, en parte porque se han utilizado diferentes metodologías, agrupadas en cinco categorías: Síntomas auto reportados, Inmunoglobulina E (IgE) específica positiva, prick test específico positivo, síntomas combinados con test positivos y reto oral diagnóstico (Rona RJ., 2007, Sheikh A., 2017, Österlund J., 2019).

En los países desarrollados existen numerosos estudios de prevalencia de alergia a diferentes alimentos, e incluso se perfilan los principales alérgenos de las áreas en estudio. Estos estudios fueron el primer paso para el establecimiento de legislación nacional e internacional y recomendaciones para el reconocimiento de alérgenos prioritarios en los alimentos industrializados y para trabajar estrategias de prevención (Alvarado M., 2006, Wang Y., 2017).

Por otro lado, se carece de información sobre la prevalencia e incidencia de alergia alimentaria en países en desarrollo. Ante la falta de información se asume que la incidencia es baja, más esto no está avalado por evidencia. Se necesitan datos para que los sistemas de salud enfrenten el fenómeno, creciente en la comunidad mundial. En población vulnerable, en quienes la desnutrición puede no sólo ser primaria sino secundaria a malabsorción y enteropatía, resulta de suma importancia este dato para los programas de apoyo –organizaciones no gubernamentales y organizaciones internacionales– que brindan paquetes de ayuda que incluyen los mayores alérgenos (maní, soya, huevo, pescado, trigo, leche) (Gibbons T., 2012).

En Latinoamérica, tanto Brazil como México han identificado sus principales alérgenos: Leche, huevo, pescado, mariscos, soya y trigo en ambos (López MC., 2018).

No se encuentran datos de prevalencia de alergia alimentaria en nuestro país. Por otro lado, todos los gastroenterólogos pediatras reconocen que suele ser el diagnóstico principal detrás de entidades de alta frecuencia como la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la proctocolitis (Gibbons T., 2012).

Todos los especialistas coinciden en que la dificultad diagnóstica se debe a la carencia de un gold estándar confiable y fácilmente reproducible. El gold estándar actual, el reto clínico, es caro y difícil de implementar. Un diagnóstico temprano no sólo evitaría procedimientos invasivos innecesarios sino que mejoraría el pronóstico de la condición. Urge, por tanto, buscar alternativas de diagnóstico al gold estándar.

Ante esta problemática, algunos expertos mundiales han desarrollado un cuestionario basado en anamnesis como método diagnóstico a ser utilizado por pediatras generales no necesariamente familiarizados con la patología. Nuestro trabajo se basa en dos de estos cuestionarios.

El primer cuestionario publicado fue el de Gibbons (Gibbons T., 2012). Este fue un estudio de casos y controles en niños menores de dos años que acudían al ambulatorio de un hospital de referencia. Se buscaron los casos con alergia no mediada por IgE. Es decir, tenían cuadro clínico sugerente identificado por el gastroenterólogo pediatra e InmunoCAP negativo para proteína de leche de vaca, lo cual implicaba que no se detectaba IgE específico contra dicha proteína y por tanto la mediación de la alergia no era por el IgE, y los controles fueron niños que acudían a su control pediátrico de rutina. Se excluyeron del estudio niños con patologías que hacían difícil valorar la alergia alimentaria como: fístula traqueo - esofágica, estenosis pilórica, parálisis cerebral y enfermedades neurodegenerativas. Las preguntas del cuestionario se basaron en la experiencia previa de anamnesis con casos que respondían a dieta de eliminación de proteína de leche de vaca y en el conocimiento de la naturaleza multisistémica de la enfermedad. Posteriormente se procedió al análisis de sensibilidad y especificidad de las preguntas.

El cuestionario del Dr. Aderbal Sabrá también fue publicado el año 2012 (Sabra A., 2012). Se diseñó un score basado en la experiencia clínica de 40 años del Dr. Sabrá y se aplicó a 1000 pacientes regulares de su clínica de alergia alimentaria. Sin embargo, carecía de un grupo control, por lo que no soportaba un análisis estadístico riguroso.

Nuestra tesis propone integrar dos características necesarias para un excelente score clínico de alergia alimentaria: experiencia clínica (Dr. Aderbal Sabrá) y manejo riguroso de la validación estadística (Dr. Gibbons).

2.3. Bases Teóricas

Los seres humanos estamos diseñados para alimentarnos del pecho materno a exclusividad durante los primeros meses de vida. En consecuencia, todos los procesos inmunes y de adaptación gastrointestinal son alterados con el uso de fórmulas a base de leche de vaca. Esta interrelación que se da entre el medio ambiente, la madre y el recién nacido continúa siendo estudiada en nuestros días y a pesar de ser un fenómeno común a todos los seres humanos intriga la complejidad de los mecanismos que conducen a “aceptar lo bueno” ie, leche materna y “rechazar lo extraño o potencialmente nocivo”, encabezando la lista la leche bovina y sus derivados (Bach J., 2002).

Los síntomas de alergia a los alimentos en la infancia son predominantemente gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, cólico infantil, retardo en el crecimiento, diarrea) y cutáneos (dermatitis atópica).

Debido a su naturaleza multisistémica y compleja, se carece de una aproximación estandarizada para el diagnóstico y el tratamiento de la alergia alimentaria. En países como Estados Unidos, Inglaterra o Australia, la magnitud del fenómeno de subdiagnóstico o sobrediagnóstico motivó a desarrollar guías clínicas para el diagnóstico y manejo de la patología (Bellanti J., 2004, Kemp A., 2008, Drossman D., 2006, Gibbons T., 2012, Koletzko S., 2012, Sheikh A., 2017, Österlund J., 2019).

Ante la falta de exámenes de apoyo diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad Gibbons propone un cuestionario basado en síntomas como herramienta diagnóstica útil en alergia alimentaria. (Gibbons T., 2012). Sin embargo, la valoración clínica de los síntomas no es tan minuciosa como en el score clínico propuesto por Sabrá (Sabrá A., 2012).

2.3. 1. Alergia alimentaria

La alergia alimentaria se define como un evento adverso –desarrollo de signos y síntomas– secundariamente a una respuesta inmune específica y que ocurre en forma reproducible siguiendo la exposición a un alimento en particular (Gibbons T., 2012).

El Gold estándar es el “reto clínico ” o “reto” que se realiza de la siguiente manera: Ante sintomatología sospechosa, se retira el alérgeno, se espera mejoría de los síntomas en 15 ó 30 días. Finalmente se reintroduce el alérgeno luego de un periodo variable –diferencia de opiniones entre expertos– y se espera recidiva de los síntomas para sellar el diagnóstico.

Esta entidad se agrupa en varias enfermedades, según localización del daño al tubo digestivo, que a su vez da la sintomatología característica:

Síndrome de alergia oral.- Es una enfermedad que se presenta con prurito leve, angiodema de labios, paladar, lengua u orofaringe y raramente síntomas sistémicos. Sólo ocurre con alimentos crudos. Ejemplo el tomate crudo da síntomas, pero no así el tomate cocido. El diagnóstico se realiza mediante: Historia clínica y respuestas positivas a test cutáneos con alimento crudo, las pruebas cutáneas serán negativas con alimento cocido.

Anafilaxis gastrointestinal.- Presencia de náusea, dolor abdominal, vómitos y/o diarrea asociadas temporalmente a la ingesta de un alimento determinado. El diagnóstico se realiza mediante: Historia clínica y reto oral.

Enteropatía por proteína alimentaria.- Presencia de diarrea crónica, esteatorrea, en amamantados: lucha con el pecho, distensión abdominal o anemia grave. El diagnóstico se realiza mediante: Historia clínica y manejo dietario, eliminando antígeno agresor. Las pruebas cutáneas pueden ser negativas. El reto oral debe realizarse cuando el paciente se encuentre clínicamente óptimo.

Proctocolitis alérgica.- Presencia de sangrado visible u oculto en heces en ausencia de infección. El diagnóstico se realiza mediante dieta de eliminación y reto. En casos

graves puede ser necesarios endoscopía y biopsia que muestra infiltración de eosinófilos en mucosa colónica.

Gastroenteritis eosinofílica.- Presencia de dolor abdominal recurrente, irritabilidad, saciedad precoz, vómitos intermitentes, retardo del crecimiento y/o pérdida de peso. El diagnóstico descansa en la historia clínica, test cutáneos, endoscopía y biopsia, dieta de eliminación y reto.

Esofagitis eosinofílica.- Presencia de reflujo gastroesofágico, disfagia, dolor abdominal recurrente, irritabilidad, falla a tratamiento convencional de reflujo. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica, test cutáneos, endoscopía y biopsia, dieta de eliminación y reto.

2.3.2. Intolerancia a la lactosa

Manifestación clínica (señales y síntomas) emanada de la malabsorción de la lactosa. Depende de la cantidad de lactosa ingerida, de la intensidad de la malabsorción, de la flora sacarolítica intestinal, del aprovechamiento por parte del paciente de los productos del metabolismo bacteriano intestinal y de la capacidad del colon de absorber estos productos metabólicos. Se diagnostica mediante test de hidrógeno espirado positivo ($> 20\text{ppm}$) o test de glicemia seriada con carga de lactosa de 2g/kg de peso (aumento de glicemia de $<20\text{mg/dL}$ es anormal). Se debe evaluar paralelamente a la prueba los parámetros clínicos de intolerancia a la lactosa.

2.3.3. Constipación funcional

Se cuenta con los criterios diagnósticos adoptados en Roma III (de Boissieu D., 2002, Kemp A., 2006).

Criterios diagnósticos en menores de 4 años: Debe incluir por lo menos dos de los seis criterios para hacer el diagnóstico en este grupo etáreo.

- a. Dos o menos defecaciones por semana.
- b. Al menos un episodio por semana de incontinencia después de haber controlado esfínteres.
- c. Historia de retención excesiva de heces.

- d. Historia de pasaje doloroso de heces.
- d. Presencia de masa fecal en recto.
- e. Historia de heces de gran diámetro que obstruye el inodoro.

Criterios diagnósticos en mayores de 4 años: Debe incluir dos o más de los siguientes síntomas, los cuales deben estar presentes por lo menos dos veces por semana y durante los 2 meses previos al diagnóstico.

- a. Dos o menos defecaciones por semana.
- b. Al menos un episodio por semana de incontinencia
- c. Historia de postura retentiva o excesiva retención voluntaria de heces
- d. Historia de pasaje de heces doloroso
- e. Presencia de masa fecal en recto.
- f. Historia de heces de gran diámetro que obstruye el inodoro.

2.3.4. Regurgitación (reflujo gastroesofágico no patológico)

En infantes se cuenta con los criterios de Roma III para regurgitación. Deben cumplirse los dos criterios en niños saludables de 3 semanas a 12 meses de vida.

- a. Regurgitación dos o más veces al día por 3 o más semanas
- b. No arqueos, hematemesis, aspiración, apnea, retardo del crecimiento, dificultades para la alimentación o deglución o postura anormal.

2.3.5. Enfermedad celiaca

Presencia de diarrea o esteatorrea, distensión abdominal y flatulencia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, úlceras orales. El diagnóstico se confirma con endoscopia y biopsia, dieta de eliminación y reto, anticuerpos antitransglutaminasa (Gibbons T., 2012, Koletzko S., 2012).

2.3.6. Sobrecrecimiento bacteriano o enteropatía ambiental

Presencia de diarrea o esteatorrea, distensión abdominal y flatulencia, bajo peso, náuseas y vómitos. Ausencia de signos sistémicos. El sobrecrecimiento bacteriano es una alteración de la ecología intestinal que se expresa como un síndrome. Ocurre una malabsorción de nutrientes asociado a un número excesivo de bacterias o a una variación cualitativa de las mismas, sobre todo anaeróbicas, a nivel del lumen intestinal. El diagnóstico se confirma con test de sobrecrecimiento bacteriano (fermentación de lactulosa) y/o prueba terapéutica (uso de antibiótico tópico, ejemplo metronidazol por 2 semanas VO).

2.3.7. Fibrosis quística

Presencia de diarrea o esteatorrea, distensión abdominal y flatulencia, pérdida de peso, síntomas respiratorios recurrentes. El diagnóstico se confirma con test de cloro en sudor con pilocarpina.

2.3.8. Enfermedad inflamatoria intestinal

Presencia de diarrea crónica, fístulas perianales o enterocutáneas, sangrado digestivo, dolor abdominal y/o retardo del crecimiento con o sin anticuerpos reactivos (ANCA, ASCA) y con biopsias características de la enfermedad (depleción mucinosa, criptitis, granulomas). Descartar tuberculosis gastrointestinal en todos los casos.

CAPITULO 3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de la Investigación

Se trata de un Estudio observacional, pues no se intervino en la evolución de los pacientes y prospectivo, porque se reunieron casos y controles en un intervalo de dos años para propósito de la validación.

3.2. Población de Estudio

Pacientes pediátricos que acuden a consultorio privado de gastropediatría de Lima, en el período Enero 2012 a Diciembre 2013. Se tuvieron en promedio 20-50 pacientes evaluados mensualmente. Se incluyeron casos con datos completos y cuyos padres accedían participar.

3.3. Unidad de análisis

Paciente pediátrico (0 - 14 años) que acude a consultorio privado de gastropediatría.

3.4. Tamaño de la muestra

82 pacientes de 0 - 14 años, varones y mujeres, que acuden a consultorio privado de gastropediatría.

3.5. Selección de muestra

Fueron incluidos en el estudio 51 pacientes con diagnóstico confirmado de alergia alimentaria y 31 pacientes en quienes se ha excluido la enfermedad, todos atendidos en consultorio privado de Gastropediatria.

Los pacientes eran evaluados en la consulta durante como mínimo 15 a 60 minutos, realizándose anamnesis, revisión de historia clínica antigua y examen físico. Se solicitaban exámenes de apoyo diagnóstico o de descarte sólo si ameritaban. Se invitaba a participar a los padres de los niños que tenían diagnóstico definitivo al momento de la consulta y en caso de que estuviera algún examen pendiente el consentimiento se obtenía vía email o teléfono.

Los casos tenían diagnóstico de alergia alimentaria mediante reto clínico (gold estándar) o mediante sospecha clínica + examen auxiliar positivo para alergia alimentaria (biopsia endoscópica o prick test para alimentos o RAST test positivo para alimentos). Los controles no tenían ninguna relación entre síntomas e ingesta de alimentos en particular. Todos debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Consentimiento informado escrito o verbal (vía telefónica o email) aceptando participar en el estudio descriptivo, anónimamente (Anexo N ° 1).

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que tienen condiciones médicas que pueden predisponer a síntomas similares a la alergia alimentaria, tales como postoperados de atresia esofágica (con o sin fístula traqueoesofágica), estenosis pilórica, parálisis cerebral y otros desórdenes neurodegenerativos.

3.6. Técnicas de recolección de datos

El cuestionario basado en síntomas es una adaptación de los cuestionarios desarrollados por el Dr. Aderbal Sabrá, con más de cuarenta años de experiencia en el manejo de alergia alimentaria (Sabrá A., 2012) y el Dr. Gibbons (Gibbons T., 2012). Este cuestionario fue sometido a validación por tres expertos gastroenterólogos pediatras con experiencia en alergia alimentaria: Dr. Eduardo Salazar-Lindo (Perú), Dr. Juan Rivera Medina (Perú) y Dr. Junior Da Costa Ribeiro (Brasil) (Anexo N ° 4).

Las preguntas validadas según la aprobación por los expertos constituyeron el cuestionario que se aplicó a casos y controles. Los casos y controles con diagnóstico confirmado fueron identificados a partir de la consulta ambulatoria privada de Gastropediatría (AM). Se les invitó a participar en el estudio de forma anónima vía telefónica o email. No se realizó ningún procedimiento adicional a la rutina en los pacientes.

3.7. Análisis e interpretación de la información

Se recogió los datos del paciente durante la consulta de gastropediatría en ficha prediseñada para tal fin. Luego los datos de la ficha se organizaron en una base de datos (Excel). Se usó estadística descriptiva para reportar características generales de los pacientes y de las variables estudiadas en casos y controles. Se comparó ambos grupos mediante Test de X^2 o Test de Anova según corresponda al tipo de variable discreta o continua, respectivamente. Se aplicó la prueba de curvas ROC para la validación del instrumento. Se calculó el score promedio para los casos y para los controles. Posteriormente se buscó el mejor puntaje diagnóstico basado en el análisis de sensibilidad y especificidad de la prueba aplicada a casos y controles. Se consideró un nivel de significancia con $p < 0.05$. El análisis de datos se realizó usando SPSS versión 16.0.

3.8. Consideraciones éticas

Para el presente estudio se elaboró un consentimiento informado y la investigación no tuvo ninguna etapa de intervención invasiva. Sólo se solicitó autorización para la toma de datos recogidos en el cuestionario.

CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

Cuadro 1. Características generales de los pacientes incluidos

Características Generales	Casos (51)	Controles	Total
		(31)	
Edad en meses			
(media, varianza)*	21.9(30.9)	96.39(47.1)	50(52.2)
Sexo masculino (n,%)	27(52.9)	20(64.5)	47(57.3)
Sexo femenino (n,%)	24(47.1)	11(35.5)	35(42.7)
Síntomas (n,%)			
vómitos	20(39.2)	0	20(24.4)
transaminasemia	0	10(32.2)	10(12.2)
constipación	5(9.8)	15(48.4)	20(24.4)
heces con moco o			
sangre	16(31.4)	0	16(19.5)
diarrea persistente	7(13.7)	0	7(8.5)
falla de medro	2(3.9)	0	2(2.4)
sangrado rectal	0	3(9.8)	3(3.6)
dolor abdominal	0	3(9.8)	3(3.6)
urticaria	1(1.9)	0	1(1.2)
Forma de apoyo diagnóstico (n,%)			
Reto +			
Endoscopías	5(9.8)	0	5(6.1)
Reto + EDN** fecal	12(23.5)	0	12(14.6)
Reto + IgE			
específica	4(7.8)	0	4(4.9)
Reto + Prick test	26(50.9)	0	26(31.7)
Sólo reto	4(7.8)	0	4(4.8)
Otros	0	31(100)	31(37.8)

* $p < 0.001$ Test de Anova

** EDN: eosynophil derived neurotoxin

Se elaboraron 26 preguntas en base a las encuestas diagnósticas aplicadas por Sabrá y Gibbons (Anexo N ° 3). Luego de validación de expertos (Anexo N ° 4) quedaron 24 preguntas a ser aplicadas (Anexo N ° 5) en los 51 casos y 31 controles. Se tuvo este número de casos y controles luego de 2 años de recolección de datos (2013-2015).

Los casos fueron niños lactantes o preescolares mientras que los controles fueron en su mayoría niños en edad escolar y esta diferencia de edades fue significativa, 21 versus 96 meses. Sin embargo, esta diferencia no es relevante para la comparabilidad de los grupos dado que el cuestionario incluye datos de la historia clínica que datan de la historia familiar al primer año de vida.

No hubo diferencia en la distribución de sexos, el porcentaje de varones en ambos grupos fue similar.

La mayoría de los controles tenía el diagnóstico de constipación funcional, con historia típica de dificultad para defecar coincidente con errores de la dieta o episodios de cambios relevantes como dejar el pañal, ingreso a la escuela. Por otro lado, la mayoría de los casos de alergia alimentaria tenían compromiso de colon (colitis alérgica, heces con moco y/o sangre), otros con enfermedad por reflujo gastroesofágico y algunos otros con enteropatía grave de intestino delgado (diarrea persistente, malabsorción, pobre ganancia ponderal, falla de medro).

El alimento identificado como alergénico en todos los casos fue la leche de vaca y respecto a la forma de diagnóstico, el total de los casos fueron diagnosticados mediante reto clínico y entre éstos, 9 de cada 10 tuvieron además un examen de apoyo diagnóstico, que podría incluir endoscopías, prick test o IgE específicos para alimentos o el examen positivo de EDN fecal (eosynophil derived neurotoxina) que mide la producción de una toxina por eosinófilos activados en el lumen intestinal **(Cuadro 1)**.

Cuadro 2. Frecuencia de respuestas positivas a los ítems en casos respecto a controles.

Item	51 Casos (n,%)	31 Controles (n,%)	p
1. Tres sistemas comprometidos	35 (68.7)	1(3.2)	0*
2. Dos sistemas comprometidos	16(31.4)	6(19.4)	0.307
3. Un sistema comprometido	0(0)	19(61.3)	0*
4. Síntomas todo el año	51(100)	1(3.2)	0*
5. Palidez facial	43(84.3)	1(3.2)	0*
6. Síntomas con LME	25(49)	4(12.9)	0.001
7. Parto cesárea	41(80.4)	11(35.5)	0*
8. Ausencia de leche materna	4(7.8)	0(0)	0.292
9. Lactancia mixta primer mes	9(17.6)	0(0)	0.012
10. Fórmula primeros días vida	20(39.2)	6(19.4)	0.087
11. LME 4 meses	7(13.7)	4(12.9)	1
12. LME 6 meses	5(9.8)	19(61.3)	0*
13. LME 8 meses	4(7.8)	3(9.7)	1
14. Lactancia mixta 8 meses	14(27.4)	6(19.4)	0.442
15. Antibiótico/antiácido 1ros 6 meses	21(41.2)	3(9.7)	0.003*
16. Diarrea/resfriados/otitis/dermatitis 1ros 6 meses	22(43.1)	0(0)	0*
17. Limpieza exagerada	38(74.5)	2(6.5)	0*
18. Síntomas con LME	26(50.9)	2(6.5)	0*
19. Ensayo de fórmulas	42(82.3)	0(0)	0*
20. Padres (2) con alergia alimentos	6(11.8)	0(0)	0.078
21. Padres (2) otras alergias	23(45.1)	0(0)	0*
22. Padre/hermano alergia alimentos	27(52.9)	0(0)	0*
23. Padre/hermano otras alergias	25(49)	9(29.0)	0.106
24. Familiar con enfermedad inmune	26(50.9)	1(3.2)	0*

* $p < 0.05$ Test de Fisher/ χ^2

Las 24 preguntas aplicadas a los casos y controles fueron de respuesta dicotómica (Sí/No). El cuadro 2 permite determinar la frecuencia de ocurrencia de cada ítem positivo en casos y controles.

Entre los ítems relacionados a la historia del paciente, fueron significativamente diferentes entre casos y controles los ítems N° 1, 3, 4, 5 y 6. Estos ítems muestran que los casos de alergia diferían de los controles en la presentación multisistémica de la enfermedad, y la persistencia de los síntomas durante todo el año, independientemente de la estación. Por otro lado, los casos tenían la característica palidez facial y el antecedente de síntomas digestivos incluso con lactancia materna exclusiva.

Entre los ítems relacionados a los antecedentes personales y familiares, fueron significativamente diferentes los ítems N° 7, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 24. 80.4% de los casos con alergia alimentaria y 35.5% de los controles nacieron por cesárea. Por otro lado, la proporción de niños que recibió lactancia materna exclusiva los primeros seis meses fue de 1 caso por cada 4 controles (**Cuadro 3**).

Respecto a antecedentes patológicos, fue más probable que los casos recibieran antibióticos y antiácidos más tempranamente en la vida, los primeros seis meses, o padecieran de infecciones dérmicas, digestivas o respiratorias en ese periodo.

Ocho de cada diez casos tenían también el antecedente de haber padecido con el ensayo de diferentes fórmulas por “intolerancia” gastrointestinal. Este antecedente estaba ausente en los controles.

Respecto a los antecedentes familiares, el antecedente de alergia alimentaria o de enfermedades autoinmunes estaba presente en por lo menos la mitad de los casos y ninguno de los controles (**Cuadro 3**).

Cuadro 3. Comparación de antecedentes personales entre casos y controles

Antecedente	Casos (n,%)	Controles	
		(n,%)	p
Parto cesáreo	41(80.4)	11(35.5)	0*
Lactancia mixta desde nacimiento	9(17.6)	0(0)	0.012*
LME 6 meses	5(9.8)	19(61.3)	0*
Uso antiácido o antibiótico los primeros 6 meses de vida	21(41.2)	3(9.7)	0.003*
Tuvo diarrea, resfrío, otitis o infección dérmica los primeros 6 meses de vida	22(43.1)	0(0)	0*
Cuidador exagera la limpieza	38(74.5)	2(6.5)	0*
Síntomas digestivos, dérmicos y/o respiratorios estando con LME	26(50.9)	2(6.5)	0*
La madre o cuidador ensayó diferentes fórmulas por "intolerancia" gastrointestinal	42(82.3)	0(0)	0*
Papá o mamá (ambos) tienen alergia a algún alimento o la tuvieron de niños	6(11.8)	0(0)	0.078
Papá o mamá (ambos) tienen alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria *	23(45.1)	0(0)	0*
Algún hermano o solo uno de los padres tiene o tuvo alergia a algún alimento	27(52.9)	0(0)	0*
Algún familiar, incluyendo padres o hermanos, tiene diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune	26(50.9)	1(3.2)	0*

*asma, sinusitis, rinitis, dermatitis, alergia a medicamentos * $p < 0.05$ Test de Fisher/ χ^2

La totalidad del cuestionario fue estadísticamente diferente entre ambos grupos, casos y controles. El grupo con alergia alimentaria tuvo un score promedio de 10.4 versus 3.2 que tuvieron los controles.

Aplicando el análisis de las curvas ROC (SPSS v12) para determinar la utilidad del instrumento considerando estas 24 preguntas se obtuvo un área bajo la curva de 0.997.

Examinando los resultados, los scores totales de 10 y 3 eran o muy sensibles o muy específicos (**Cuadro 4**). Sin embargo, seleccionando un score total de ≥ 7 , aproximadamente al medio de estos dos valores extremos, se obtenía una sensibilidad y especificidad máximas, 94.4% y 96.9% respectivamente. Es decir, el punto de corte para decidir si era un caso de alergia alimentaria era de 7 o más respuestas positivas de 24 preguntas que constaba el cuestionario (**Figura 1**).

Cuadro 4. Sensibilidad y especificidad del score según puntaje

SCORE	CASOS	CONTROLES	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
1	0	3(9.7)	100	50
2	0	9(29)	100	52.5
3	0	8(25.8)	100	62
4	0	5(16.1)	100	73.8
5	0	4(12.9)	100	83.8
6	3(5.9)	1(3.2)	100	93.9
7	2(3.9)	1(3.2)	94.4	96.9
8	8(15.7)	0	91.1	100
9	7(13.7)	0	79.7	100
10	7(13.7)	0	71.8	100
11	7(13.7)	0	65.4	100
12	5(9.8)	0	60	100
13	7(13.7)	0	56.7	100
14	3(5.9)	0	52.6	100
15	1(1.9)	0	51	100
16	1(1.9)	0	50.5	100

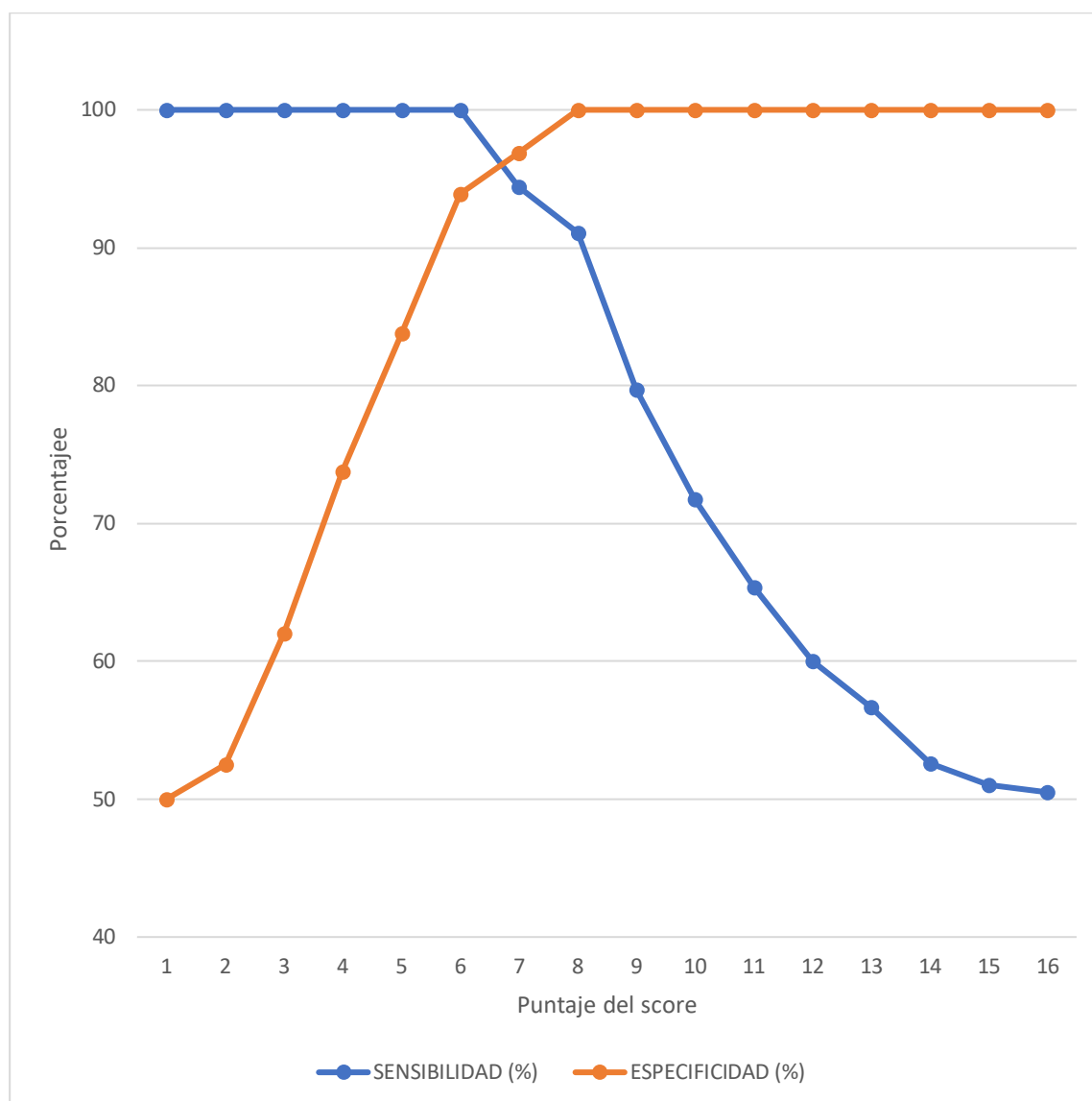


Figura 1. Score óptimo para maximizar sensibilidad y especificidad

4.2. Discusión

La alergia alimentaria no es un diagnóstico fácil, por varias razones: es un desorden multisistémico que se puede presentar con síntomas gastrointestinales, cutáneos y del aparato respiratorio, de variable intensidad y presentación. Por otro lado, la mayoría de estos síntomas se superponen con síntomas comunes que se ven en la consulta ambulatoria de niño sano, y pasan desapercibidos o se les etiqueta de “funcionales”, es decir, sin causa orgánica demostrable.

La mayor dificultad diagnóstica está en las alergias no mediadas por IgE, porque pueden ser erróneamente diagnosticadas al no existir exámenes de laboratorio confiables o ensayos de eliminación y reto orales fácilmente reproducibles, salvo los retos doble-ciego controlados por placebo. Esta forma de diagnóstico no solo es difícil sino costosa de implementar (Gibbons).

Debido a ello, la inexactitud y problemas al utilizar el reto clínico son mayores en el caso de las alergias no mediadas por IgE, que a su vez tienen mayor expresión gastrointestinal.

Los cuestionamientos principales al reto clínico como gold estándar del diagnóstico de alergia alimentaria son la necesidad de experiencia previa para hacer el diagnóstico, la dificultad en definir el óptimo momento de hacer el reto y la poca objetividad que se puede tener para determinar que el reto es positivo, tanto si lo observan los padres como si se hace sin valorar bien.

La necesidad de la experiencia previa para detectar un posible caso. Es una gran dificultad, pues los adultos -a diferencia de los niños- aprendemos haciendo. La experiencia juega a favor y en contra en este diagnóstico en particular. Inclusive las guías NICE tienen un listado de síntomas cardinales para el diagnóstico de alergia alimentaria por médicos generales que consideran parámetros que una observación poco cuidadosa puede dejar de lado como: eructos, distensión abdominal, eritema

perianal (Fiocchi A 2010). Todos estos síntomas pueden ser considerados banales por un médico sin experiencia en la patología.

La temporalidad de los síntomas que hace difícil establecer el momento óptimo del reto diagnóstico implica que la alergia alimentaria puede presentarse con un síntoma como heces con moco y sangre, para virar luego a otra manifestación, como asma o dermatitis. Esto hace difícil valorar cuando el paciente mejora por la intervención terapéutica (dieta) y no por evolución natural (la ampliamente conocida marcha atópica). Se sabe que la alergia alimentaria es la primera manifestación de la marcha atópica y que la intervención temprana puede detenerla. ¿Como plantear un reto negativo (no recidiva de síntomas a pesar de reintroducción del alérgeno) si no tomamos en cuenta este viraje de síntomas? Cuanto más cercano sea el reto más probable se parezca al síntoma inicial, pero también más probable que ante la recidiva el paciente se agrave, por lo que el reto en casos graves debe pasar también por la aceptación de los padres, bajo consentimiento informado.

Por otro lado, la dificultad en la valoración del reto diagnóstico en sí es que la mayoría de las veces es observada por los padres únicamente. Solo en casos graves o seleccionados se recomienda la valoración intrahospitalaria. Es tan crítico este punto que incluso existen guías mundiales sólo para la valoración de la alergia alimentaria mediada por IgE (que tienen una presentación sintomática de 30min-3h post ingesta del alérgeno) y no existen guías para el diagnóstico de alergias no mediadas por IgE (que tienen una presentación sintomática de 3h a 3 días post ingesta del alérgeno o solo dependiendo de la cantidad del alérgeno o combinación de ellos), mucho más difíciles de valorar; pero también de más frecuente presentación sintomática digestiva.

Frente a estos cuestionamientos al gold estándar varios expertos mundiales han planteado sustituirlo por un score clínico para diagnóstico de alergia alimentaria. Hasta el momento existen tres de ellos publicados en la literatura científica.

Las dos primeras publicaciones que propusieron un score para sustituir el gold estándar diagnóstico son la de Gibbons y la de Sabrá (2012). La tercera es el score de Vandenplas (2014). El score validado en esta tesis es el score de Sabra, con

algunos ítems tomados del score de Gibbons y modificado por los expertos consultados.

El score de Gibbons se basa en síntomas digestivos presentes al momento de la consulta, incluyendo reflujo, atoro, pobre gana de peso, cólico, heces dolorosas, moco o sangre en las heces, dermatitis o síntomas respiratorios. También incluye algunos ítems sobre síntomas en padres o hermanos. Sin embargo, a diferencia del score de Sabrá, estos síntomas no son exclusivos de la alergia alimentaria y además, Gibbons no incorpora preguntas relevantes para la fisiopatología de la alergia alimentaria como parto cesáreo, presencia y duración de la lactancia materna exclusiva y presencia/ausencia de otras condiciones puramente clínicas como compromiso multisistémico y uso temprano en la vida de antibióticos (salvo para otitis) y/o antiácidos (Gibbons 2012, Sabrá 2012).

Sin embargo, Gibbons incluye preguntas relevantes, como el uso tentativo de varias fórmulas como dato importante para la sospecha de alergia alimentaria. Este ítem no estaba en el score inicial de Sabrá; pero es un dato que se observa con frecuencia en la práctica clínica e incluso esta descrito en la literatura como causa de erro diagnóstico de automedicación en niños que finalmente eran casos de alergia alimentaria. Otra fortaleza del estudio de Gibbons es el tratamiento estadístico de los datos, aplicando las curvas ROC que son las más apropiadas para el análisis de instrumentos de apoyo diagnóstico. De esta forma, consigue sugerir la mejor combinación de preguntas para obtener una alta confiabilidad del test (Gibbons 2012).

Por otro lado, Vandenplas presenta un score diagnóstico basado en la severidad de los síntomas digestivos, sin ser síntomas exclusivos de alergia alimentaria. Incorpora también dos ítems relacionados a síntomas respiratorios y dérmicos, sin precisar cuáles son (Vandenplas 2012).

Cada uno de los ítems incluidos en el score diagnóstico de alergia alimentaria que validamos tiene un soporte en la literatura científica publicada hasta la fecha.

La importancia de la estacionalidad de los síntomas en alergia alimentaria por ejemplo. La influencia de la estacionalidad ha sido precisada en varios estudios en relación con los ácaros y el polen y presentaciones como esofagitis eosinofílica o

dermatitis en zonas expuestas como cara o manos (Engebretsen KA 2018). Los síntomas digestivos puros, a excepción de los casos de esofagitis eosinofílica donde si hay una fuerte influencia estacional (Egan M 2018) no se han asociado a estacionalidad, por lo que la presencia de síntomas de atopia durante todo el año apoya un factor ambiental diferente a los aeroalergenos. Consistentemente con estos datos, todos los casos incluidos en nuestro estudio presentaban síntomas perennes, es decir todo el año, a diferencia de los controles, sólo uno de los cuales presentaba esta característica. Podemos aseverar que este factor diferente a las otras manifestaciones dérmicas o respiratorias y que acompaña al alérgico alimentario todo el año sería la dieta (Sabra 2015).

La característica multisistémica de la enfermedad es primordial para el diagnóstico de alergia alimentaria. Se conoce que los síntomas de piel en la infancia se correlacionan consistentemente con alergia alimentaria, sobre todo la dermatitis atópica (Ben-Shoshan M 2015). La alergia alimentaria es un estado de inflamación del tubo digestivo y otros órganos de choque de los alérgenos, principalmente la piel y el sistema respiratorio. Esta asociación ha sido explorada principalmente en manifestaciones sistémicas de la intolerancia al trigo y derivados, en no celíacos (Losurdo G 2018). De la mano con esta base fisiológica, nuestros resultados mostraron que, 68% de los casos y 3% de los controles tenían compromiso de los tres sistemas (piel, sistema respiratorio y sistema digestivo). A su vez, era improbable que un caso de alergia alimentaria se presentara con síntomas de un solo sistema.

El signo de palidez facial persistente está presente en la mayoría de los casos (84%) y casi ausente en los controles (3%). Esta es una característica descrita hace varias décadas, pero sin un correlato fisiopatológico. El alérgico alimentario presenta palidez y ojeras que no tienen relación con el nivel de hemoglobina (Sabra 2015).

La presencia de sintomatología a pesar de lactancia materna exclusiva o también llamada enfermedad del círculo enteromamario, estaba presente en la mitad de los casos. Las glándulas mamarias vinculan el sistema inmunológico materno con los lugares efectores en el intestino y las vías respiratorias del bebe. La madre produce anticuerpos IgA e IgM secretores específicos contra los antígenos de su dieta, que

protege al lactante contra los potenciales alérgenos. Sin embargo, la madre también puede pasar, desde el embarazo, anticuerpos IgG4 que se asocian al desarrollo de atopía en lactantes. En niños alérgicos estos anticuerpos pueden presentarse más precozmente y durar más tiempo. Por otro lado, se ha encontrado que la leche materna puede ser vehículo de partículas antigénicas, como leche de vaca y maní. Ambos son mecanismos por los que puede ocurrir una enfermedad de círculo enteromamario y que implica una mayor sensibilidad del lactante para presentar enfermedad con partículas antigénicas en cantidades ínfimas (por ejemplo, leche de vaca) respecto a las presentes en las fórmulas lácteas. Esta es la explicación del síntoma de “lucha con el pecho” o de aparente rechazo al pecho materno, que las madres refieren a los pediatras (Sabra 2015).

El parto cesáreo ha sido estudiado en numerosas ocasiones con relación a su asociación con alergia alimentaria. El estudio más fuerte y reciente es una cohorte sueca de 13 años de seguimiento que mostró que, en aquellos 2.5% niños diagnosticados con alergia alimentaria ésta estuvo positivamente asociada con parto cesáreo (RR 1.1 95% IC 1.18-1.25) (Mitselou N 2018) . De manera similar y mostrando una asociación positiva, nuestros datos encontraron que la proporción de pacientes con el antecedente de parto cesárea era de casi 4 casos por cada control.

El beneficio de la lactancia materna exclusiva desde el primer día y por lo menos durante los primeros seis meses está fuera de cuestionamiento. Está demostrado que no solo nutricionalmente sino desde el punto de vista inmunológico, la lactancia materna entrena el sistema inmune del infante y previene la alergia alimentaria desde el primer día (Munblit D 2017) (Jeurink PV 2018). La protección implica no recibir ni una gota de fórmula láctea el primer día de vida, es así que el Dr. Aderbal Sabrá acuñó el término “biberón fatal” (Sabra 2015). Fisiológicamente se explica el uso de lactancia materna exclusiva desde el primer día de vida como prevención de alergia alimentaria. Sin embargo, los estudios que se han llevado a cabo son controversiales. Ante este cuestionamiento, un estudio sistemático demostró que una de las mejores intervenciones para prevenir este cuadro es la lactancia exclusiva los primeros cuatro meses de vida por lo menos (De Silva D 2014). Por otro lado, la ventana inmunológica se cierra alrededor de los 8 meses de edad, periodo en el que la respuesta inmune predominante Th2 vira para Th1. Se trata este

de un periodo de amamantamiento ideal para prevenir la alergia alimentaria (Sabra 2015). En el estudio, de las características exploradas con relación a la lactancia materna, la LME como mínimo los primeros 6 meses de vida resulta en un factor protector claro, siendo que este antecedente está presente en la mayoría de los controles sanos y no así en los casos, la proporción es de 6 controles por cada caso que presentaba este antecedente. No se encontró beneficio con prolongar la LME hasta el 8vo mes. Por otro lado, el uso de fórmula los primeros días de vida e inclusive hasta el primer mes para luego continuar LME aminora el beneficio de la lactancia y está presente sólo en los casos que luego desarrollaron alergia alimentaria (17% de los casos con esta característica versus ninguno de los controles).

El uso de antibióticos durante la etapa infantil se ha visto asociada a disturbios de la microbiota bacteriana lo suficientemente importantes para producir disturbios en desarrollo inmune del niño. También se conoce que la microbiota de los niños alérgicos difiere de la microbiota de los niños no alérgicos y esto parecería estar relacionado al abuso de antibióticos en una temprana etapa de la vida (Girsch AG., 2016). En el estudio, se encontró que aproximadamente 40% de los casos versus casi el 10% de controles sanos tenía este antecedente.

Las infecciones tempranas en la vida son tanto factor de riesgo como manifestación de alergias. Si éste es el síntoma predominante, en caso de alergias múltiples, graves y de curso tórpido, es importante descartar inmunodeficiencias, sobre todo porque en este caso el uso de corticoides agrava el cuadro (Chan SK 2015). Las infecciones en una etapa temprana de la vida determinan el órgano de choque que afectara al niño para el resto de su vida: Algunas asociaciones están bien reconocidas como bronquiolitis y asma (OR 2.57; 95% IC 1.61-4.09) (Balekian D 2017) o Rotavirus y enfermedad intestinal no mediada por IgE (Firer MA 1988), más otra aún están dentro de la controversia como daño neuronal central o intestinal por virus neurotrópicos y autismo. El hacinamiento y las malas prácticas de higiene son un factor que puede condicionar este tipo de infecciones tempranas. (Sabra 2015). Ninguno de los controles sanos se enfermó dentro de los primeros seis meses de vida, siendo que 40% de los casos sí lo hizo.

La teoría de la higiene afirmaba que el ascenso de las enfermedades autoinmunes tiene relación con contactarnos con un medio ambiente más limpio. En apoyo a esta afirmación, un estudio mostró que el número de hermanos se correlaciona directamente con una disminución de la prevalencia de alergia alimentaria (RR 0.82 95% IC 0.7-0.91). (Gupta RS 2016). Es éste un dato importante, pues casi tres de cada 4 madres de los casos versus sólo una de cada 20 madres de los controles reconocían que exageraba con la limpieza.

El antecedente de uso de diferentes fórmulas para manejar los síntomas fue un ítem incluido en el score de Gibson y es también la percepción nuestra al hacer la anamnesis de la mayoría de las pacientes que acuden con historia de síntomas de larga data. Las madres por lo general cambian las fórmulas buscando la mejoría en los síntomas de sus bebés y muchas veces lo hacen sin consejo médico y cuando lo realizan puede estar subyacente la alergia alimentaria (Forsyth BW 1985). 82% de los casos y ninguno de los controles había pasado por el ensayo terapéutico de fórmulas, la mayoría de veces sin éxito. La automedicación y la falta de reconocimiento de la alergia alimentaria dilatan el diagnóstico y complican el cuadro del paciente.

La genética familiar tiene un gran peso al momento de hacer el diagnóstico de alergia alimentaria. La historia familiar debe ser detallada, incluyendo como mínimo padres y hermanos, cuanto mayor número de familiares con alergia alimentaria o cualquier otro tipo de alergia mayor es la chance de alergia alimentaria. Cualquier enfermedad autoinmune en padres, hermanos o familiares (sobre todo relacionada con la tiroides) (Pedullá M 2014) también hace levantar la sospecha de alergia alimentaria en el niño proveniente de aquella familia, implicando probablemente factores genéticos predisponentes para este tipo de respuestas inmunes aberrantes (Li Z 2013). En relación en nuestros casos, el antecedente de alergia alimentaria en cualquier miembro de la familia o la presencia de atopía en ambos padres era un antecedente ausente en los controles sanos. Por otro lado, la presencia de enfermedades autoinmunes en la familia estaba presente en la mitad de los casos y no así en los controles (sólo 3% de controles).

Discusión global del instrumento:

La presente tesis permitió la validación del instrumento, que consta de 24 preguntas. Todos los items eran pertinentes para el diagnóstico de alergia alimentaria y tenían tanto un soporte basado en la observación clínica de los expertos como en la literatura científica.

Se determinó que era más probable descartar el diagnóstico de alergia alimentaria en pacientes que habían nacido por parto natural, recibiendo lactancia materna exclusiva los primeros seis meses y que estuvieron básicamente sanos durante los primeros meses de vida y que por último no tenían carga familiar autoinmune. Cualquier otra combinación de antecedentes podría hacernos sospechar de alergia alimentaria.

Por otro lado, una característica presente en todos los casos y prácticamente ausente en los controles era la carencia de estacionalidad de los síntomas. La segunda característica más frecuente en los casos era la palidez facial, un rasgo clínico típico presente en los pacientes que padecen alergia alimentaria aún en ausencia de anemia. El tercer rasgo común a prácticamente todos los casos era el parto cesáreo.

El instrumento puede ser de gran ayuda para el pediatra porque combina signos, síntomas y antecedentes clínicos remarcables para el diagnóstico de alergia alimentaria. La palidez facial en ausencia de anemia es el signo más confiable a la ectoscopia; pero es la genética familiar y las características de la historia personal los que orientarán al diagnóstico. El cuestionario es de fácil aplicación en la consulta del pediatra, no más de cinco minutos si se realiza anamnesis dirigida.

4.3. Conclusiones

- Se validó un cuestionario clínico basado en la anamnesis para el diagnóstico de alergia alimentaria en niños. Se determinó que las 24 preguntas resultantes de la validación constituyen un buen instrumento de diagnóstico para alergia alimentaria, de modo que se pueda plantear sustituir al actual gold estándar: reto clínico.
- Se determinó que con un puntaje de 7 en el score clínico tenía la máxima sensibilidad y especificidad posible, por lo que se puede utilizar este punto de corte para detectar los casos posibles de alergia alimentaria con una mínima posibilidad de error.
- Se encontró que los casos difirieron de los controles por la edad, siendo los casos más correspondientes a lactantes o escolares y los controles niños en edad escolar. Los casos se presentaron principalmente con síntomas de reflujo gastroesofágico o diarrea mientras que los controles eran en su mayoría niños con constipación funcional u otras causas secundarias de dolor abdominal.
- Los antecedentes personales que presentaban los controles sanos, a diferencia de los casos de alergia eran: Parto eutócico, presencia de lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses, ausencia del uso de antibióticos o antiácidos durante los primeros meses de vida, ausencia de infecciones a temprana edad y por último carencia de antecedentes familiares de atopia y enfermedades autoinmunes.

4.4. Recomendaciones

- Se debe validar este score modificado de Sabrá en un contexto más amplio de pacientes para adecuarlo a un score de uso práctico y que permita obtener rápidamente una alta probabilidad pretest, que permita en el mediano plazo sustituir al gold estándar. Un estudio multicéntrico contribuiría a esta validación.
- El pediatra, neonatólogo o médico que tiene la labor de atender niños desde el nacimiento debe insistir en la vital importancia de recomendar LME como mínimo los primeros seis meses de vida en el lactante, como primera estrategia de prevención de la alergia alimentaria.
- Las sociedades científicas que integren a pediatras y otras subespecialidades del área, deben alertar e instar a sopesar muy bien el uso de antibióticos y antiácidos en los lactantes, como factor que podría predisponer a alergias alimentarias en la niñez.
- Los pediatras deben considerar el diagnóstico de alergia alimentaria de acuerdo con las características señaladas en el cuestionario modificado y de este modo, contribuir a un manejo oportuno y temprano de la patología. En casos de duda diagnóstica, debe referirse los casos al gastroenterólogo pediatra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado MI, Pérez M (2006) Study of food allergy in the Spanish population. Allergol Immunopathol (Madr),34(5):185-93.
2. Assa'ad A, Fiocchi A (2012) Guidelines change the diagnostic process of cow milk food allergy: problem-based learning. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 12(5):564-9.
3. Balekian D, Linnemann R, Hasegawa K, et al (2017) Cohort Study of Severe Bronchiolitis during Infancy and Risk of Asthma by Age 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5(1): 92-6.
4. Ben-Shoshan M, Soller L, Harrington DW et al (2015) Eczema in early childhood, sociodemographic factors and lifestyle habits are associated with food allergy: a nested case-control study. *Int Arch Allergy Immunol*, 166(3): 199-207.
5. Bach J. (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *NEJM*, 347(12), 911 – 920
6. Bellanti J, Sabra A. and Zeligs B. (2004). Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 93 (Suppl 3), S26–S32.
7. Branum AM, Lukacs SL (2009) Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 124:1549-1555
8. Chan SK, Gelfand EW (2015). Primary immunodeficiency masquerading as allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am*, 35(4): 767-8.
9. de Boissieu D., Dupont C (2002). Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Safety and duration of an amino acid-based formula. J Pediatr, 141(2): 271 -3
10. Drossman D., Dumitrascu D. (2006). Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Gastrointest Liver Dis*, 15(3), 237-41.
11. De Silva D, Geromi M, Halken S et al (2014). Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy*, 69(5): 581-9.

- 12.Egan M, Atkins D (2018). What is the relationship between eosinophilic esophagitis and aeroallergens? Implications for allergen immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 18(8): 43
- 13.Engebretsen KA, Kesic S, Riethmuller C et al.(2018) Changes in filaggrin degradation products and corneocyte surface texture by season. *Br J Dermatol*, 178(5): 1143-1150.
- 14.Fiocchi A, Brozek J , SchWorld H., et al (2010). Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* :21 (Suppl.21): 1-125
- 15.Firer MA, Hosking CS, Hill DJ (1988) Possible role for rotavirus in the development of cows' milk enteropathy in infants. *Clin Allergy*, (1): 53-61.
- 16.Forsyth BW, McCarthy PL, Leventhal JM (1985). Problems of early infancy, formula changes, and mothers' beliefs about their infants.*J Pediatr*, 106(6):1012-7.
- 17.Gupta RS, Singh AM, Walkner M et al (2016). Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma.*Allergy Asthma Proc*, 37(6): 140-6.
- 18.Gibbons T., Patil S., Frem J., Smith C., Wakwe J. and Searingen C. (2012). Non-IgE mediated cow milk allergy is linked to early childhood clusters of commonly seen illnesses: A pilot study. *Clinical Pediatrics*, 51(4): 337-344
- 19.Gupta R., Springston E., Manoj R., Smith B., Kumar R., Pongracic J. et al (2011). The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*, 128(1), e9-e19
- 20.Hirsch AG, Pollak J, Glass TA et al. Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. *Clin Exp Allergy* 2016, 47(2): 236-244.
- 21.Husby S. (2008). Food Allergy as Seen by a Paediatric Gastroenterologist. *JPGN*, (Suppl. 2): S49- S52
- 22.Jaussent S, Labarere J, Boyer JP, Francois P (2004). Psychometric characteristics of questionnaires designed to assess the knowledge,

- perceptions and practices of health care professionals with regards to alcoholic patients. *Encephale*, 30(5): 437-46
23. Joyce I. (2012). Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. *Clin Transl Allergy* 2(1): 25.
 24. Jeurink PV, Knipping K, Wiens F et al (2018) Importance of maternal diet in the training of the infant's immune system during gestation and lactation. *Crit Rev Food Sci Nutr*, (2): 1-9.
 25. Keet CA, Matsui EC, Savage JH et al (2012). Potential mechanism for the association between fall birth and food allergy, 67(6): 775-82.
 26. Kemp A. (2006). Hypoallergenic formula prescribing practices in Australia. *J Pediatr Child Health*, 42(4): 191 -5
 27. Kemp A., Hill S., Allen K. et al (2008). Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA*, 188(2): 109–112
 28. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J., Heuschkel R., Husby S. et al (2012). Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 55(2): 221–229
 29. Li Z, Ju Z, Frieri M (2013) The T-cell immunoglobulin and mucin domain (Tim) gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc*, 34(1) : e21-6.
 30. Lopez MC (2018) Food Allergen Labeling: A Latin American Approach. J AOAC Int. 1;101(1):14-16.
 31. Losurdo G, Principi M, Iannone A et al (2018). Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. *World J Gastroentero*, 24(14): 1521-30.
 32. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O et al (2018). Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol*, 142(5): 1510-14.

33. Munblit D, Treneva M, Peroni D et al (2017). Immune Components in Human Milk Are Associated with Early Infant Immunological Health Outcomes: A Prospective Three-Country Analysis. *Nutrients*, 24(9):6.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Food allergy in children and young people: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. NICE clinical guideline 116.
35. Österlund J, Winberg A, West CE (2019). A 10-year review found increasing incidence trends of emergency egg allergy reactions and food-induced anaphylaxis in children. *Acta Paediatr*;108(2):314-320.
36. Pedullá M, Fierro V, Papacciuolo V, et al (2014) Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(8): 1057-60.
37. Rona RJ., Keil T., Summers C., et al (2007). The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 120(3): 638-46
38. Sabrá A., Tenório I., and Sabrá S (2012). Score for the diagnosis of food allergy. *J of Food Allergy* 1: 1-5
39. Sabra, Aderbal (2015). *Manual de Alergia Alimentar (3ra Edición)*. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda.
40. Sheikh A, Sheikh Z, Roberts G et al (2017) National clinical practice guidelines for food allergy and anaphylaxis: an international assessment. *Clin Transl Allergy* 25;7-23.
41. Tang ML, Mullins RJ (2017). Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*, 47(3):256-261.
42. Tawia S (2015). Development of oral tolerance to allergens via breastmilk. *Breastfeed Rev*, 23(3): 35-9.
43. Thysen AH, Rasmussen MA, Kreiner-Moller E (2016). Season of birth shapes neonatal immune function. *J Allergy Clin Immunol*, 137(4): 1238-1246.

44. Trimble RB, Townes AS, Robinson H, et al (1974). Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). Evaluation in early diagnosed SLE and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 17(2): 184-8.
45. Venter C., Brown T., Shah N., et al (2013). Diagnosis and management of non IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy*, 3(1): 23-30
46. Vandenplas Y., Althera Study Group., Steenhout P and Grathwohl D (2014). A pilot study on the application of a symptom-based score for the diagnosis of cow's milk protein allergy. *AGE Open Medicine*. 2: 2050312114523423
47. Wang Y, Allen KJ, Koplin JJ. Dietary intervention for preventing food allergy in children. Curr Opin Pediatr. 2017 Dec;29(6):704-710).

ANEXOS

Anexo N° 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: **VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO BASADO EN ANAMNESIS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN NIÑOS**

VERSIÓN N° 1. 29-05-2014, LIMA, PERÚ

Usted y su niño (a) han sido invitados a participar del Estudio: “*Validación de un cuestionario basado en anamnesis como herramienta diagnóstica de Alergia Alimentaria en Niños*”. Los hemos escogido debido a que su niño presentó síntomas digestivos que se debieron () o no se debieron () a alergia alimentaria en el pasado.

El investigador principal del estudio es la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri, gastroenteróloga pediatra del HNERM. El estudio es sólo descriptivo y observacional, es decir sólo recogemos información DE FORMA ANONIMA sobre su enfermedad para encontrar factores que condicionan la presencia o ausencia de la enfermedad.

El objetivo de la investigación es desarrollar un cuestionario útil al pediatra para la sospecha de alergia alimentaria en niños desde la primera consulta.

Los únicos criterios de exclusión son el antecedente de cirugías mayores en el tubo digestivo (postoperados de atresia esofágica, estenosis pilórica) o cualquier daño neurológico. NO TOMAREMOS NINGUNA MUESTRA A SU NIÑO.

Creemos que la participación de su niño será importante para conocer a niños que también cursan con molestias digestivas similares y llegar a detectar la alergia a alimentos como causa importante de molestias digestivas en los niños.

No entregaremos compensación económica por participar en el estudio y tampoco solicitaremos pago alguno.

SI USTED HA ENTENDIDO TODO LO QUE ESTAMOS DICIENDOLE Y ESTA
DISPUESTO A AYUDARNOS A ESTUDIAR ESTE PROBLEMA DE SU NIÑO(A)
DEBE COLOCAR SU FIRMA PARA CERTIFICARLO.

Fecha:.....

FIRMA PADRE/TUTOR

FIRMA DE INVESTIGADOR

FIRMA DE TESTIGO

Cel.999397238

ANEXO N° 2. ASENTIMIENTO INFORMADO

TITULO: VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO BASADO EN ANAMNESIS COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE ALERGIA ALIMENTARIA EN NIÑOS

VERSIÓN N° 1. 29-05-2014, LIMA, PERÚ

Tú has sido invitado a participar del Estudio: *Validación de un cuestionario basado en anamnesis como herramienta diagnóstica de Alergia Alimentaria en Niños*. Te hemos seleccionado porque presentaste en el pasado molestias gastrointestinales que se debieron () o no se debieron () a alergia alimentaria.

Este estudio consiste en recoger datos de tu historia clínica, de forma anónima para buscar factores que condicionen la enfermedad. No tomaremos ninguna muestra.

Le daremos una copia del consentimiento informado, con el número de contacto del investigador principal para aclarar alguna duda.

SI HAS ENTENDIDO Y ESTA DISPUESTO A AYUDARNOS PUEDES COLOCAR TU FIRMA PARA CERTIFICARLO.

Fecha:

.....

FIRMA NIÑO

.....

FIRMA DE INVESTIGADOR

.....

FIRMA DE TESTIGO

Cel.999397238

ANEXO Nº3. ENCUESTA DIAGNOSTICA DE ALERGIA ALIMENTARIA (ORIGINAL)

Edad_____Sexo_____Procedencia-

_____Síntomas principales

Alimentación actual: LME: Sí () No (); fórmula: Sí () No (); Fórmulas hipoalergénicas: Sí () No () Detallar:_____;

Ablactancia/alimentación complementaria: Sí () No ()_____;

Diagnóstico de alergia alimentaria por reto clínico Sí () No ()

Detalles:_____

Exámenes auxiliares que contribuyen al diagnóstico_____

- a. Tiene uno de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o dérmico)? Sí () No ()
- b. Tiene dos de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o dérmico)? Sí () No ()
- c. Tiene cualquiera de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o dérmico)? Sí () No ()
- d. Presenta alergia (gastrointestinal o respiratoria o dérmica) todo el año?
- e. Tuvo o tiene síntomas digestivos (cólicos intensos, reflujo, lucha con el pecho, constipación temprana, sangre en las heces) con lactancia materna exclusiva? Sí () No ()
- f. Tuvo parto cesárea? Sí () No ()
- g. Recibió exclusivamente fórmula láctea desde el primer día de vida? Sí () No ()
- h. Recibió lactancia mixta desde el nacimiento (y paró leche materna antes del primer mes de vida?) Sí () No ()

- i. Recibió fórmula láctea sólo los primeros días de vida previo a lactancia materna exclusiva? Sí () No ()
- j. Recibió lactancia materna exclusiva por 4 meses? Sí () No ()
- k. Recibió lactancia materna exclusiva por 6 meses? Sí () No ()
- l. Recibió lactancia materna exclusiva por 8 meses? Sí () No ()
- m. Recibió lactancia mixta hasta los 8 meses de vida? Sí () No ()
- n. Tuvo alguna infección gastrointestinal, respiratoria o dérmica tempranamente en la vida? Sí () No ()
- o. Tomó antiácidos y/o antibióticos tempranamente en la vida? Sí () No ()
- p. La madre o cuidadora es excesiva con la higiene del niño y su medio ambiente? Sí () No ()
- q. Presentó alguna molestia (gastrointestinal, respiratoria o dérmica) estando con lactancia materna exclusiva? Sí () No ()
- r. La madre o cuidador ensayó diferentes fórmulas por "intolerancia" gastrointestinal? Sí () No ()
- s. Papá y mamá (ambos) tienen alergia a algún alimento o la tuvieron de niños? Sí () No ()
- t. Papá y mamá (ambos) tienen alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí () No ()
- u. Algún hermano o sólo uno de los padres tiene o tuvo alergia a algún alimento? Sí () No ()
- v. Algún hermano o uno de los padres tiene o tuvo alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí () No ()
- w. Algún familiar, aparte de padres y hermanos, tiene o tuvo alergia a algún alimento? Sí () No ()
- x. Algún familiar, aparte de padres y hermanos, tiene o tuvo alergia de cualquier tipo (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí () No ()
- y. Algún familiar tiene o tuvo alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí () No ()

- z. Algún familiar, incluyendo padres o hermanos, tiene diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune? Sí () No ()

Anexo N°4. Validación del cuestionario por expertos

Pregunta	Historia actual	Respuestas
1	Tiene compromiso de los tres sistemas: (digestivo*, respiratorio** o dérmico***)?	0= No 1= Sí

			EXPERTO	PREGUNTA
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
0	0	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	0.67	0.67		ACEPTADA

2	Tiene dos de los tres sistemas afectados (digestivo*, respiratorio** o dérmico***)?	0= No 1= Sí
---	--	----------------

			EXPERTO	PREGUNTA
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
0	0	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	0.67	0.67		ACEPTADA

3	Tiene cualquiera de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o dérmico)?	0= No 1= Sí
---	--	----------------

			EXPERTO	PREGUNTA
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	
1	1	0	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

- 4 Presenta alergia (gastrointestinal o respiratoria o dérmica) todo el año? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
0	0	0	Dr. Juan Rivera	
1	1	0	Dr. Eduardo Salazar	
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	0.67	0		CAMBIAR O ELIMINAR

REFORMULACIÓN:

Presenta alergia (gastrointestinal o respiratoria o dérmica) todo el año, independientemente de la estación?

1	1	1	Dr. Juan Rivera	
1	1	0.33		PREGUNTA REFORMULADA
				ACEPTADA

- 5 Tiene palidez facial persistente? 0= No
CLARIDAD

PERTINENCIA	RELEVANCIA	RELEVANCIA		
1	1	1	Dr. Juan Rivera	PREGUNTA
1	0	1	Dr. Eduardo Salazar	INGRESA AL SCORE
0	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	SI
0.67	0.67	0.67		ACEPTADA

- 6 Tuvo o tiene síntomas digestivos (cólicos intensos, reflujo, lucha con el pecho, constipación temprana, sangre en las heces) con lactancia materna exclusiva? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	0	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

Tiene dolor a la palpación de fosa iliaca derecha?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
0	1	0	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
0	0	1	Dr. Eduardo Salazar	NO
0	0	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0	0.33	0.33		ELIMINAR

7 Tuvo parto cesárea?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	0	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	0.67	1		ACEPTADA

- 8 Recibió exclusivamente fórmula láctea desde el primer día de vida? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	1		ACEPTADA

- 9 Recibió lactancia mixta desde el nacimiento (y paró leche materna antes del primer mes de vida?) 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	1		ACEPTADA

- 10 Recibió fórmula láctea sólo los primeros días de vida previo a lactancia materna exclusiva? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

11 Recibió lactancia materna exclusiva por 4 meses?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

12 Recibió lactancia materna exclusiva por 6 meses?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	1		ACEPTADA

13 Recibió lactancia materna exclusiva por 8 meses?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	0	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

14 Recibió lactancia mixta hasta los 8 meses de vida?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

15 Tomó antiácidos y/o antibióticos tempranamente en la vida?

0= No

1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	SI
1	1	0	Dr. Eduardo Salazar	REFORMULADA
0	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	1	0.33		REVISAR LA DIMENSION

REFORMULACIÓN:**Recibió antiácido o antibiótico los primeros seis meses de vida?**

1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	
1	1	0.67		PREGUNTA REFORMULADA

- 16 Tuvo alguna infección gastrointestinal, respiratoria o dérmica 0= No
tempranamente en la vida? 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	SI
1	1	0	Dr. Eduardo Salazar	REFORMULADA
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.33		REVISAR LA DIMENSION

REFORMULACIÓN:

Tuvo alguna diarrea, resfrío, otitis o infección dérmica los primeros seis meses de vida?

1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	PREGUNTA REFORMULADA
1	1	0.67		ACEPTADA

- 17 La madre o cuidadora es excesiva con la higiene del niño y su medio 0= No
ambiente? 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	SI
0	0	0	Dr. Eduardo Salazar	REFORMULADA
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
				REVISAR LA DIMENSION

REFORMULACIÓN:

La madre o cuidador reporta que cuida exageradamente la limpieza del niño y de su ambiente?

1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	PREGUNTA REFORMULADA
1	1	0.67		ACEPTADA

- 18 Presentó alguna molestia (gastrointestinal, respiratoria o dérmica) 0= No
estando con lactancia materna exclusiva? 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	0	Dr. Juan Rivera	SI
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	REFORMULADA
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.33		REVISAR LA DIMENSION

REFORMULACIÓN:

El niño presentó varios episodios de cólicos, vómitos, distensión abdominal, dermatitis, rinitis o ronquera estando con lactancia materna exclusiva?

1	1	1	Dr. Juan Rivera	PREGUNTA REFORMULADA
1	1	0.67		ACEPTADA

- 19 La madre o cuidador ensayó diferentes fórmulas por "intolerancia" 0= No
gastrointestinal? 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	0	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

- 20 Papá y mamá (ambos) tienen alergia a algún alimento o la tuvieron de niños? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	1	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	1		ACEPTADA

- 21 Papá y mamá (ambos) tienen alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
1	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
1	1	0.67		ACEPTADA

- 22 Algún hermano o sólo uno de los padres tiene o tuvo alergia a algún alimento? 0= No
1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
0	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	1	0.67		ACEPTADA

- 23 Algún hermano o uno de los padres tiene o tuvo alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? 0= No 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	INGRESA AL SCORE
1	1	1	Dr. Eduardo Salazar	SI
0	1	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.67	1	0.67		ACEPTADA

Algún familiar, aparte de padres y hermanos, tiene o tuvo alergia a algún alimento? 0= No 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	NO
0	0	0	Dr. Eduardo Salazar	
0	0	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.33	0.33	0.33		ELIMINAR

Algún familiar, aparte de padres y hermanos, tiene o tuvo alergia de cualquier tipo (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? 0= No 1= Sí

			EXPERTO	
PERTINENCIA	RELEVANCIA	CLARIDAD	CONSULTADO	PREGUNTA
1	1	1	Dr. Juan Rivera	NO
0	0	0	Dr. Eduardo Salazar	
0	0	0	Dr. Hugo da C. Ribeiro	
0.33	0.33	0.33		ELIMINAR

Algún familiar tiene o tuvo alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? 0= No 1= Sí

ANEXO Nº5. ENCUESTA DIAGNOSTICA DE ALERGIA ALIMENTARIA (VERSION VALIDADA POR EXPERTOS Y APLICADA EN EL ESTUDIO)

Edad_____Sexo_____Procedencia_____

Síntomas _____

Alimentación actual: LME () Fórmula () Cuál_____ Fórmula
hipoalergénica () Cuál_____

Ablactancia/alimentación complementaria () Detallar_____

Diagnóstico de alergia alimentaria por: Reto clínico () Detallar_____

Exámenes auxiliares contributorios_____

Historia actual

1. Tiene compromiso de los tres sistemas: gastrointestinal, respiratorio y dérmico?
Sí () No ()
2. Tiene dos de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o dérmico)? Sí
() No ()
3. Tiene cualquiera de los tres sistemas afectados (digestivo, respiratorio o
dérmico)? Sí () No ()
4. Presenta el niño molestias gastrointestinales, respiratorias o dérmicas todo el
año, independientemente de la estación? Sí () No ()
5. Tiene palidez facial persistente? Sí () No ()
6. Tuvo o tiene síntomas digestivos (cólicos intensos, reflujo, lucha con el pecho,
constipación temprana, sangre en las heces) con lactancia materna exclusiva?
Sí () No ()

Antecedentes personales

7. Tuvo parto cesárea? Sí () No ()
8. Recibió exclusivamente fórmula láctea desde el primer día de vida? Sí () No ()

9. Recibió lactancia mixta desde el nacimiento (y paró leche materna antes del primer mes de vida?) Sí (☐) No (☐)
10. Recibió fórmula láctea sólo los primeros días de vida previo a lactancia materna exclusiva? Sí (☐) No (☐)
11. Recibió lactancia materna exclusiva por 4 meses? Sí (☐) No (☐)
12. Recibió lactancia materna exclusiva por 6 meses? Sí (☐) No (☐)
13. Recibió lactancia materna exclusiva por 8 meses? Sí (☐) No (☐)
14. Recibió lactancia mixta hasta los 8 meses de vida? Sí (☐) No (☐)
15. Recibió antiácido o antibiótico los primeros seis meses de vida? Sí (☐) No (☐)
16. Tuvo alguna diarrea, resfrío, otitis o infección dérmica los primeros seis meses de vida? Sí (☐) No (☐)
17. La madre o cuidadora reporta que cuida exageradamente la limpieza del niño y de su ambiente? Sí (☐) No (☐)
18. El niño presentó varios episodios de cólicos, vómitos, distensión abdominal, dermatitis, rinitis o ronquera estando con lactancia materna exclusiva? Sí (☐) No (☐)
19. La madre o cuidador ensayó diferentes fórmulas por "intolerancia" gastrointestinal? Sí (☐) No (☐)
20. Papá y mamá (ambos) tienen alergia a algún alimento o la tuvieron de niños? Sí (☐) No (☐)
21. Papá y mamá (ambos) tienen alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí (☐) No (☐)
22. Algún hermano o sólo uno de los padres tiene o tuvo alergia a algún alimento? Sí (☐) No (☐)
23. Algún hermano o uno de los padres tiene o tuvo alergia de cualquier tipo diferente a la alergia alimentaria (asma, rinitis, sinusitis, dermatitis, alergia a medicamentos)? Sí (☐) No (☐)
24. Algún familiar, incluyendo padres o hermanos, tiene diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune? Sí (☐) No (☐)

Anexo N°6. Expertos consultados

Dr. Juan Rivera Medina

Gastroenterólogo Pediatra por la Universidad Peruana Cayetano Heredia el año 1996. Trabaja desde 1988 en el Hospital del Niño donde ha ocupado la Jefatura del Servicio de Gastroenterología y ejerce la docencia en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y como invitado en la Universidad Nacional Federico Villareal. Tiene Doctorado en Educación y Grado de Magíster en Medicina, en Nutrición Pediátrica

Dr. Eduardo Salazar Lindo

Pediatra por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Doctor en Medicina por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Lima, Perú 1993. Premio Abraham Horwitz al Liderazgo en Salud interamericana por su sobresaliente contribución a la salud pública en favor del control y la reducción de las enfermedades entéricas, como el cólera, en su país nativo del Perú, y de todo el mundo, con una carrera profesional de más de 25 años (Washington, DC 27 de septiembre de 2004).

Dr. Hugo da Costa Ribeiro Jr.

Gastroenterólogo Pediatra. Profesor Adjunto, Departamento de Pediatría, Faculdade de Medicina de Bahía, Universidade Federal de Bahía (UFBA), Salvador, BA. Doctor. Chefe de Centro de Pesquisas Fima Lifshitz. Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (1981) e Doutorado Em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia (1994). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Nutrologia Pediátrica, atuando principalmente nos seguintes temas: diarreia aguda, nutrição infantil, probióticos e estado nutricional.

Anexo N°7. Score diagnósticos para alergia alimentaria

7.1. Score de Gibbons

Q01	How often did your child vomit in the first month?	No vomiting Less than 5 times per day More than 5 times per day	0 1 2
Q02	Were different formulas tried?	0 = No	1 = Yes
Q03	Did child gag or choke regularly on feeds?	0 = No	1 = Yes
Q04	Was your child's doctor concerned about poor weight gain in first year?	0 = No	1 = Yes
Q05	Did you consider your child to have excessive irritability or colic?	0 = No	1 = Yes
Q06	Did your child pass large painful stools?*	0 = No	1 = Yes
Q07	Did your child have blood in the stools?	0 = No	1 = Yes
Q08	Was there always lots of mucus or "cold" in the stool?*	0 = No	1 = Yes
Q09	Did you consider your child to have diarrhea?	0 = No	1 = Yes
Q10	Did your child have cradle cap or "scabs" in his/her hair?*	0 = No	1 = Yes
Q11	Was this treated with anything?*	0 = No	1 = Yes
Q12	Did your child have recurrent eczema or rashes?*	0 = No	1 = Yes
Q13	Was this treated with anything?*	0 = No	1 = Yes
Q14	Did your child have wheezing or persistent cough?	0 = No	1 = Yes
Q15	Was this treated with medicines?*	0 = No	1 = Yes
Q16	Did your child have persistent congestion in the nose and eyes?	0 = No	1 = Yes
Q17	Was this treated with any medicines?	0 = No	1 = Yes
Q18	Did your child have more than 3 episodes of ear infection in the first year?	0 = No	1 = Yes
Q19	Did your child have ear tubes placed?	0 = No	1 = Yes
Q20	Was your child diagnosed with a swallow dysfunction ?	0 = No	1 = Yes
Q21	Are there any siblings?*		
Q22	Did siblings need a change in formula as a young infant?*	0 = No	1 = Yes
Q23	Did any siblings have similar problems as a young infant?	0 = No	1 = Yes
Q24	Did mom or dad have problems as infants that required a formula change or needed goat's milk?	0 = No	1 = Yes
Q25	Were there any other unusual problems you noted in your child?		
Total Score (0-24)			

Figure 1. Questionnaire used to evaluate for cow milk hypersensitivity

*Indicates questions that could be left out of final questionnaire because of no significant difference between cow milk protein allergy (CMPA) and control groups.

Gibbons T., Patil S., Frem J., Smith C., Wakwe J. and Searingen C. (2012). Non-IgE mediated cow milk allergy is linked to early childhood clusters of commonly seen illnesses: A pilot study. *Clinical Pediatrics*, 51(4): 337-344

7.2. Score de Sabrá

Points	Genetics	Early exposure to cow's milk	Number of affected systems	Findings worthy to point
3	Both parents are allergic (any allergy)	Nursery bottle and formula feeding with no breast milk	Three systems affected	Three of a kind: Year-round allergy; Excessive hygiene; Early-life infection; Drugs-antacids-antibiotics.
2	One of the parents is allergic or allergy in siblings	Short course of BM (weeks to one month) plus bottle feeding since birth	Two systems affected	Two of a kind: Plus entero-mammary disruption
1	Allergy in relatives, apart from parents or siblings.	Complementary cow's milk at the first eight months of life, with breast feeding up to 4 months	One system affected	One of a kind: Plus entero-mammary disruption
0	No allergy in family	Exclusive breastfeeding up to 8 months	No one system affected	No one of a kind: Normal entero-mammary circulation

Sabrá A., Tenório I., and Sabrá S (2012). Score for the diagnosis of food allergy. *J of Food Allergy* 1: 1-5